

# PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 03-176478

(43)Date of publication of application : 31.07.1991

(51)Int.Cl.

C07D241/38  
A61K 31/495  
C07D403/06

(21)Application number : 01-315752

(71)Applicant : SNOW BRAND MILK PROD CO LTD

(22)Date of filing : 05.12.1989

(72)Inventor : KAWAGUCHI NOBORU  
KOYAMA TADAYOSHI  
SEYA MOTOHIDE  
WASHIDA NAOHIRO  
NIWANO MITSURU

## (54) NEW DIKETOPIPERAZINE DERIVATIVE AND IMMUNOSUPPRESSIVE AGENT CONTAINING THE SAME AS ACTIVE INGREDIENT

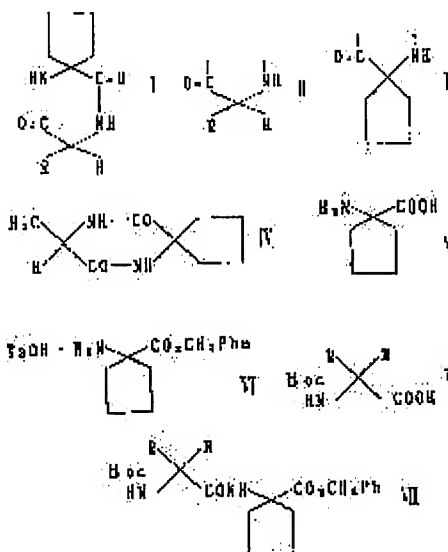
(57)Abstract:

NEW MATERIAL:A compound expressed by formula I[R is residue R of amino acid expressed by the formula  $R.CH(NH_2)COOH$ ; R, together with formula II, may be form formula III].

EXAMPLE: Cyclopentane-3-spiro-6-methyl-piperazine-2,5-dione expressed by formula IV.

USE: An immunosuppressive agent.

PREPARATION: Cycloleucine expressed by formula V is made to react with a mixture solution of benzyl alcohol, p-toluenesulfonic acid and toluene while being heated and refluxed and then crystallized in an ether to provide a cycloleucine benzyl ester p-toluenesulfonate expressed by formula VI, which is subsequently subjected to a reaction with an amino acid expressed by formula VII in which the amino group is protected with tert-butyloxycarbonyl group in N-methylmorpholine, etc., to afford a compound expressed by formula VIII. The resultant



compound expressed by formula VIII is then dissolved in hydrochloric acid-dioxane and the reaction solution is evaporated to dryness. The obtained solid is subsequently dissolved in a solvent and N-methylmorpholine is then added thereto. The reaction mixture is refluxed while being heated.

## ⑫ 公開特許公報(A)

平3-176478

⑤Int.Cl.<sup>5</sup>

識別記号

庁内整理番号

④公開 平成3年(1991)7月31日

C 07 D 241/38

A 61 K 31/495

C 07 D 403/06

A B C

6529-4C

7252-4C

7451-4C

審査請求 未請求 請求項の数 3 (全12頁)

⑤4発明の名称 新規なジケトピペラジン誘導体及びこれを有効成分とする免疫抑制剤

②特 願 平1-315752

②出 願 平1(1989)12月5日

⑦2発明者 川 口 昇 栃木県河内郡南河内町大字薬師寺3261-1 グリーンタウン175-1-5

⑦2発明者 小 山 忠 義 栃木県下都賀郡石橋町石橋773-3-2-A

⑦2発明者 瀬 谷 元 秀 栃木県下都賀郡石橋町石橋773-3-3-A

⑦2発明者 鷺 田 尚 洋 栃木県下都賀郡石橋町大字下石橋359-16

⑦2発明者 庭 野 満 埼玉県久喜市中央1-15-73 久喜スカイハイツ820

⑦1出 願 人 雪印乳業株式会社 北海道札幌市東区苗穂町6丁目1番1号

⑦4代 理 人 弁理士 藤野 清也

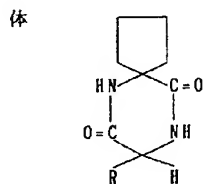
## 明 細 書

## 1. 発明の名称

新規なジケトピペラジン誘導体及びこれを有効成分とする免疫抑制剤

## 2. 特許請求の範囲

(1) 次の構造式で示されるジケトピペラジン誘導体



(ただし、式中 R はアミノ酸  $R \cdot CH(NH_2)COOH$

の残基 R を示す。また式中、R は が一体となって となってもよい)

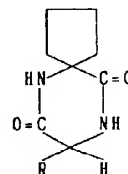
(2) R が、枝分れしているかあるいは枝分れして

いない低級アルキル基、  $CH_2$ -基

(R' は -H、-OH、 $-O-CH_2$ - 基

を示す) または  $CH_2SCH_2CH_2$ -基のいずれかで表わされる請求項(1)の構造式で示されるジケトピペラジン誘導体。

(3) 次の構造式で示されるジケトピペラジン誘導体を有効成分とする免疫抑制剤



(ただし、式中 R はアミノ酸  $R \cdot CH(NH_2)COOH$

の残基 R を示す。また式中、R は が一体となって となってもよい)

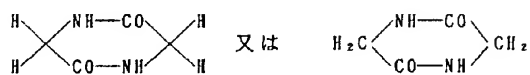
## 3. 発明の詳細な説明

## 産業上の利用分野

本発明は、新規なジケトピペラジン誘導体及びこれを有効成分とする免疫抑制剤に関する。

## 従来技術

ジケトピペラジンは次の構造式で示される有用な化合物である。



このジケトピペラジン骨格は、通常、アミノ酸、例えばグリシン2分子の縮合反応により形成される。そして、多くのアミノ酸を用いてジケトピペラジン骨格を有する化合物を合成することは知られている。

しかし、ジケトピペラジン骨格とシクロペンタン骨格とが結合した化合物及びその薬理学的性質についてはいまだ知られていない。

## 発明が解決しようとする課題

上述したようにジケトピペラジン誘導体は、種々のアミノ酸を用いて種々の構造を示すものが知られている。例えば、Chem. Pharm. Bull. 誌第29巻第1号第233～237頁(1981年)には、プロリ

ンとロイシン、バリンとロイシン等種々のアミノ酸を用いてジケトピペラジン誘導体を合成し、その理化学的性質を報告している。

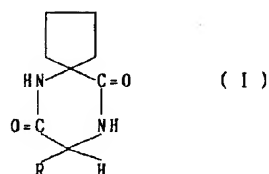
しかし、シクロペンタン(cyclopentane)骨格をその構造中に有するジケトピペラジン誘導体は文献未載である。

本発明者らは、数多くのジケトピペラジン誘導体を合成し、その薬理作用について研究を行ったところ、前記シクロペンタン構造を有するジケトピペラジンが免疫抑制効果を有することを見出し、本発明を完成するに至った。

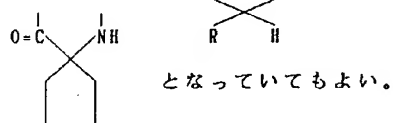
したがって、本発明は、シクロペンタン構造を有する新規なジケトピペラジン誘導体及びこれを有効成分とする免疫抑制剤を提供することを課題とする。

## 課題を解決するための手段

本発明は、次の構造式(1)で示されるジケトピペラジン誘導体に関する。



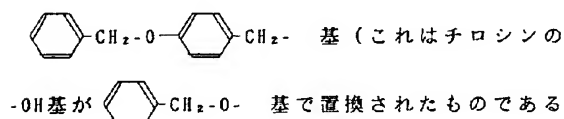
式中、R はアミノ酸 R · CH(NH<sub>2</sub>)COOH の残基 R を示す。また、 $\begin{array}{c} \text{O}=\text{C} \quad \text{NH} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{R} \quad \text{H} \end{array}$  が一体となって



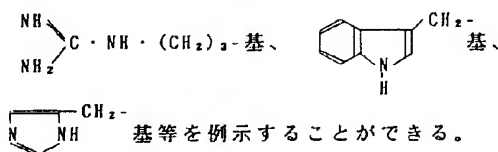
式(1)で示される化合物は、サイクロロイシンとアミノ酸との脱水縮合反応またはサイクロロイシン2分子の脱水縮合反応によって合成される。

このようなサイクロロイシンと反応するアミノ酸には、グリシン、アラニン、バリン、ロイシン、イソロイシン、フェニルアラニン、チロシン、スレオニン、セリン、トリプトファン、メチオニン、システイン、アスパラギン酸、グルタミン酸、リジン、アルギニン、ヒスチジン等がある。

したがって、前記 R は、水素原子、分枝しているかあるいはしていない低級アルキル基、HO-基で置換されているかあるいは置換されていないベンジル(benzyl)基、



が本発明では、このような基をも R の中に含むものとする)、CH<sub>3</sub>SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-基、HSCH<sub>2</sub>-基、HOOC · CH<sub>2</sub>-基、HOOC · (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-基、NH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub> 基、

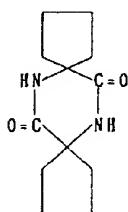


そして、分枝しているかまたは分枝していない低級アルキル基としては、CH<sub>3</sub>-基、(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH-基、(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>-基等があり、HO-基で置換されてい

る低級アルキル基には  $\text{HOCH}_2$ -基、 $\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})$ -基等があり、 $\text{HO}$ -基で置換されているかされていないベンジル(benzy1)基には、



さらに、本発明のジケトピペラジン誘導体はサイクロロイシン2分子が脱水縮合した化合物も含まれる。したがって、次のような構造式の化合物も含まれる。



また、場合によっては、これらの化合物中に不斉炭素原子が存在する場合もあるが、本発明のジ

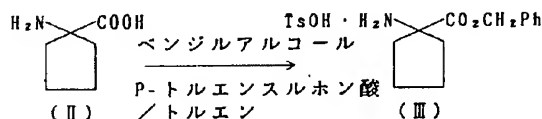
ケトピペラジン誘導体には、このような不斉炭素原子に基づく異性体やケト型、エノル型の互変異性体をも包含する。

また、場合によっては、塩を形成することもあるが、本発明のジケトピペラジン誘導体には、このような塩も包含する。

本発明のジケトピペラジン誘導体は、一般に知られているアミノ酸のジケトピペラジン縮合反応を用いると、どのような方法でも合成することができる。このような例として、前記した Chem. Pharm. Bull. 誌 29(1)233~237(1981) に記載された方法を挙げることができる。

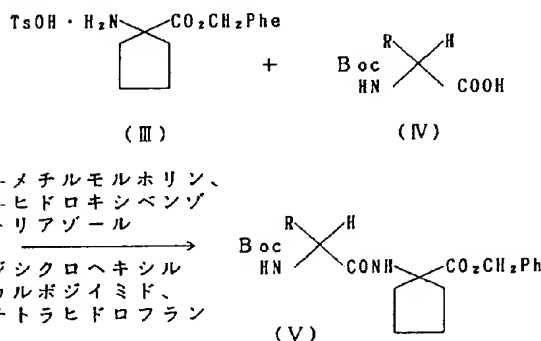
次に、本発明のジケトピペラジン誘導体の合成法を例示する。

#### 第1工程



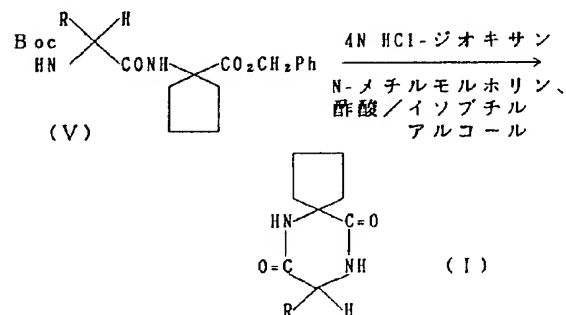
サイクロロイシン (以下、C1という) (II) とベンジルアルコール、p-トルエンスルホン酸、トルエン混合液を加熱還流し反応させた後、エーテル中で結晶化させ、サイクロロイシンベンジルエステルp-トルエンスルホン酸塩(III)を得る。

#### 第2工程



化合物(III)とアミノ基が第三ブチルオキシカルボニル(Boc)基によって保護されたアミノ酸(IV)とをN-メチルモルホリン、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール、ジシクロヘキシルカルボジイミド及びテトラヒドロフラン中で反応させた後反応生成物を10%クエン酸、重曹水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮後、油状物質を得る。これを、ヘキサン-酢酸エチルを溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して化合物(V)を得る。

#### 第3工程



化合物(V)を4Nの塩酸-ジオキサン(4N-HCl-dioxane)に溶解し、窒素気流下、室温にて20分間攪拌した後、反応液を減圧乾固する。ジオキサンを加え、再び減圧乾固する。この操作をさらに2回繰り返して、塩酸を留去する。この残渣を0.1N酢酸-イソブチルアルコールに溶解し、N-メチルモルホリンを加え、加熱還流する。冷却後、析出するジケトピペラジン誘導体を濾別し、冷水で洗浄して、目的化合物(I)を得る。

さらに、本発明は、このようにして得られたジケトピペラジン誘導体を有効成分とする免疫抑制剤に関する。

本発明により得られたジケトピペラジン誘導体を有効成分とする免疫抑制剤は、注射剤、経口剤、座剤などとして投与が可能である。

注射剤は、通常本発明により得られたジケトピペラジン誘導体5mg~50mgを生理食塩水1mlに溶解し、静脈又は筋肉に注射することが望ましい。

エーテルから再結晶した。かくしてサイクロロイシンベンジルエステルp-トルエンスルホン酸塩(化合物II)25.0gを得た。

工程(2) 次いで、氷冷下にて、乾燥させたテトラヒドロフラン100ml中に上記サイクロロイシンベンジルエステルp-トルエンスルホン酸塩20g(5.11mmol)、第三ブチルオキシカルボニルアラニン965mg(5.11mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-一水和物1.25g(8.17mmol)、ジシクロヘキシルカルボジイミド2.10g(10.17mmol) N-メチルモルホリン673μl(6.13mmol)を加え0℃で1時間反応させ、更に室温で1.5時間反応させた。

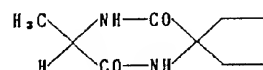
反応終了後、酢酸エチル100mlを加え、濾過後、濾液を10%クエン酸、重曹水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後溶媒を留去し油状物質2.26gを得た。この油状物質をシリカゲルカラムクロマトにかけ、ヘキサン：酢酸エチル=4：1、次いでヘキサン：酢酸エチル=1：1で溶出し、溶出画分を回収し、溶媒を留去し、第

また、経口剤は、通常の製剤成分とともに錠剤、散剤、顆粒剤、液剤等の形とし100mg~1gを1日数回に分けて服用することが望ましく、座剤の場合は、100mg~1gを投与することが望ましい。

次に、実施例を示して本発明をさらに具体的に説明する。

#### 実施例1

(サイクロペンタン-3-スピロ-6-メチル-ピペラジン-2,5-ジオン(Cyclopentane-3-spiro-6-methyl piperazine-2,5-dione)の合成)



工程(1) サイクロロイシン10.0g(77.4mmol)、p-トルエンスルホン酸一水塩17.7g(92.9mmol)、ベンジルアルコール38.7ml及びトルエン140mlを3ツ口フラスコに入れ還流冷却器を付したDean-Stark装置を用いて油浴中(120~140℃)で加熱した。16時間加熱還流後、放冷し、エーテル100mlを加え析出した結晶を濾取した。結晶は熱エタノール

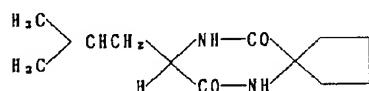
三ブチルオキシカルボニルアラニルサイクロロイシンベンジルエステル(Boc-Ala-CL-OBzl)の結晶1.55gを得た。

工程(3) このようにして得られた第三ブチルオキシカルボニルアラニルサイクロロイシンベンジルエステル(Boc-Ala-CL-OBzl)1.55g(4.0mmol)を12mlの4N-ジオキサンに溶解し室温で20分間攪拌した。反応液にジオキサンを加え、減圧下濃縮を行い、これを3回繰り返して塩酸を留去した。残渣を0.1N酢酸-イソブチルアルコール45mlに溶解し、N-メチルモルホリン0.33mlを加えて3時間加熱還流した。冷却後、析出した結晶を濾取した。この結晶を水洗した後、五酸化リン存在下、減圧乾燥し、目的とするサイクロペンタン-3-スピロ-6-メチル-ピペラジン-2,5-ジオン[Cyclo(Ala-CL)]367mgを得た。

この化合物のNMR測定図及びIR測定図を第1図及び第2図に示した。又この化合物の融点は194~196℃であった。

## 実施例 2

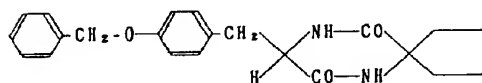
サイクロペンタン-3-スピロ-6-イソブチルピペラジン-2,5-ジオン (Cyclopentane-3-spiro-6-isobutyl piperadine-2,5-dione) の合成



実施例 1 の工程(2)において第三ブチルオキシカルボニルアラニンに代えて第三ブチルオキシカルボニルロイシン 1.27g (5.1mmol) を用いる以外、実施例 1 と同様に操作してサイクロペンタン-3-スピロ-6-イソブチルピペラジン-2,5-ジオン [Cyclo (Leu-CL)] を合成し、この化合物 292mg を得た。この化合物の NMR 測定図及び IR 測定図を第 3 図及び第 4 図に示した。又この化合物の融点は 182~183℃ であった。

## 実施例 3

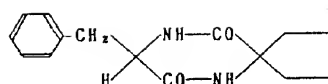
サイクロペンタン-3-スピロ-6-ベンジルピペラジン-2,5-ジオン (Cyclopentane-3-spiro-6-benzyl piperadine-2,5-dione) の合成



実施例 1 の工程(2)において第三ブチルオキシカルボニルアラニンに代えてチロシンの水酸基をベンジル化した第三ブチルオキシカルボニル-O-ベンジルチロシン 1.89g (5.1mmol) を使用し、実施例 1 と同様に合成を行いサイクロペンタン-3-スピロ-6-ベンジルオキシベンジルピペラジン-2,5-ジオン [Cyclo (Tyr-OBzl-CL)] 1.0g の精製化合物を得た。この化合物の NMR 測定図及び IR 測定図を第 7 図及び第 8 図に示した。また、この化合物の融点は 241~242℃ であった。

## 実施例 5

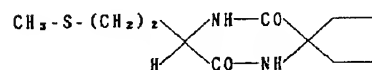
サイクロペンタン-3-スピロ-6-メチルチオエチルピペラジン-2,5-ジオン (Cyclopentane-3-spiro 6-methylthioethyl piperadine-2,5-dione) の合成



実施例 1 の工程(2)において第三ブチルオキシカルボニルアラニンに代えて第三ブチルオキシカルボニルフェニルアラニン 1.3g を使用して合成を行い、504mg のサイクロペンタン-3-スピロ-6-ベンジルピペラジン-2,5-ジオン [Cyclo (phe-CL)] の精製化合物を得た。この化合物の NMR 測定図及び IR 測定図を第 5 図及び第 6 図に示した。また、この化合物の融点は 190~191℃ であった。

## 実施例 4

サイクロペンタン-3-スピロ-6-ベンジルオキシベンジルピペラジン-2,5-ジオン (Cyclopentane-3-spiro 6-benzyloxybenzyl piperadine-2,5-dione) の合成



実施例 1 の工程(2)において第三ブチルオキシカルボニルアラニンに代えて第三ブチルオキシカルボニルメチオニン 1.27g (5.1mmol) を使用して実施例 1 と同様に合成を行い 290mg のサイクロペンタン-3-スピロ-6-メチルチオエチルピペラジン-2,5-ジオン [Cyclo (Met-CL)] の精製化合物を得た。

実施例 6 (製剤 (経口剤) 化例)

実施例 1~5 のいずれかによって得られた化合物各 1g、乳糖 99g を粉碎混合し、打錠機で成形し、1g錠を作製した。この錠剤 1錠中には各化合物が 100mg 含有されている。

本錠剤は成人に対し、1回 1~3錠を 1日 1~3回経口的に投与する。

## 実施例 7 (製剤 (注射剤) 化例)

Cyclo (Ala-CL) 140g、Cyclo (Leu-CL) 200g、  
Cyclo (Phe-CL) 170g、Cyclo (Try-CL) 280g、  
1

0Bz ℓ

Cyclo(Met-CL) 160g、

をそれぞれ 0.5%カルボキシメチルセルロースナトリウム含有生理食塩水 1ℓに懸濁し、その 1ml をバイアル瓶に分注、滅菌した。本注射剤 1ml にはサイクロロイシン換算で 100mg の本発明の上記化合物が含有されている。

この注射剤は 1日 1～3 回静脈注射する。

次に、本発明のジケトピペラジン誘導体の免疫抑制剤としての効果を確認するため、実験的アレルギー性脳脊髄炎 (EAE) に対する治療効果を指標として動物実験を行った。その結果を次に実験例として示す。

#### 実験例

雌性ルイスラット (7 週齢) を 1 群 5 匹として、この各群に EAE を発症させた。

EAE 誘発の抗原として、同系正常ラット脳を用いホモジュネートを作製し、結核死菌 H37Ra 含有のフロイント完全アジュバント (ディフコ) と同用量混合し、後肢足に免疫した (脳ホモジュネ

ート 80mg/ラット)。

同日より 18 日間薬物を腹腔内に投与した。毎日、体重測定と EAE の症状観察を行った。薬効を評価するために、EAE の症状を以下の 6 段階に区分した症状度を用いた。

0 : 異常なし      1 : 尾麻痺

2 : 尾麻痺を伴う後肢衰弱

3 : 尾麻痺を伴う後肢麻痺

4 : 後肢麻痺を伴う前肢衰弱

5 : 四肢麻痺または前溺死

各化合物の投与量、発症頻度、累積症状度を第 1 表に示した。

第 1 表

薬物	投与量	発症頻度	平均発症日	累積発症度	%
生理食塩		5/5	11.4	130	100
Cyclo(Ala-CL)	14.1mg/kg	5/5	12.8	120.9	93
Cyclo(Leu-CL)	17.4mg/kg	5/5	11.6	104	80
Cyclo(Phe-CL)	20.0mg/kg	3/5	14.3	62.4	48
Cyclo(Try0Bz ℓ -CL)	28.4mg/kg	5/5	12.6	110	85
Cyclo(Met-CL)	16.0mg/kg	5/5	14.2	92.3	71

この結果、本発明のいずれの薬剤も EAE の発症を抑制し、免疫抑制効果を有することが確認できた。

#### 発明の効果

本発明は、新規なジケトピペラジン誘導体を提供するものである。本発明のジケトピペラジン誘導体は免疫抑制剤として有用に利用される。

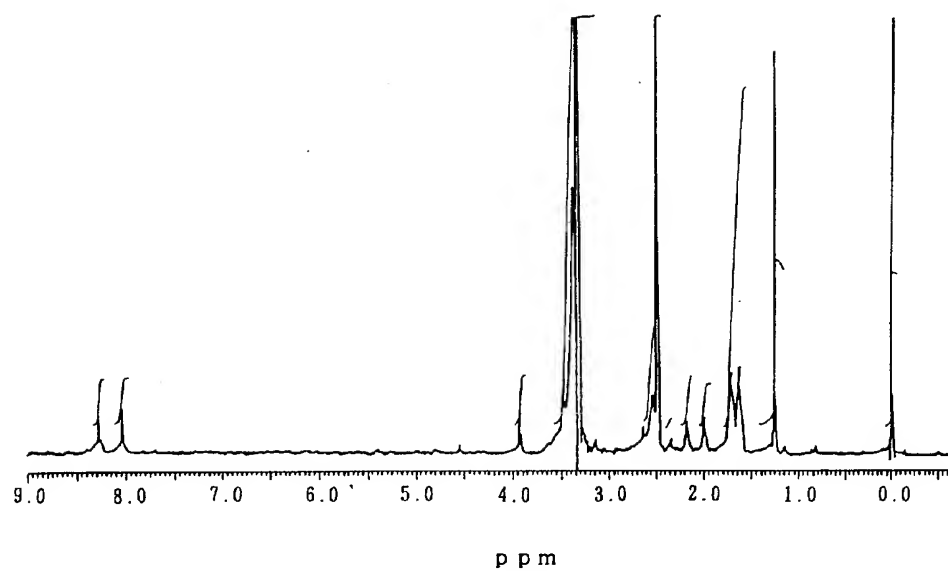
#### 4. 図面の簡単な説明

第 1 図は、Cyclo(Ala-CL) の NMR を、第 2 図は同化合物の IR を示す。第 3 図は、Cyclo(Leu-CL) の NMR を、第 4 図は同化合物の IR を示す。第 5 図は、Cyclo(Phe-CL) の NMR を、第 6 図は同化合物の IR を示す。第 7 図は、Cyclo(Tyr-CL) の NMR を、第 8 図は同化合物の IR を示す。

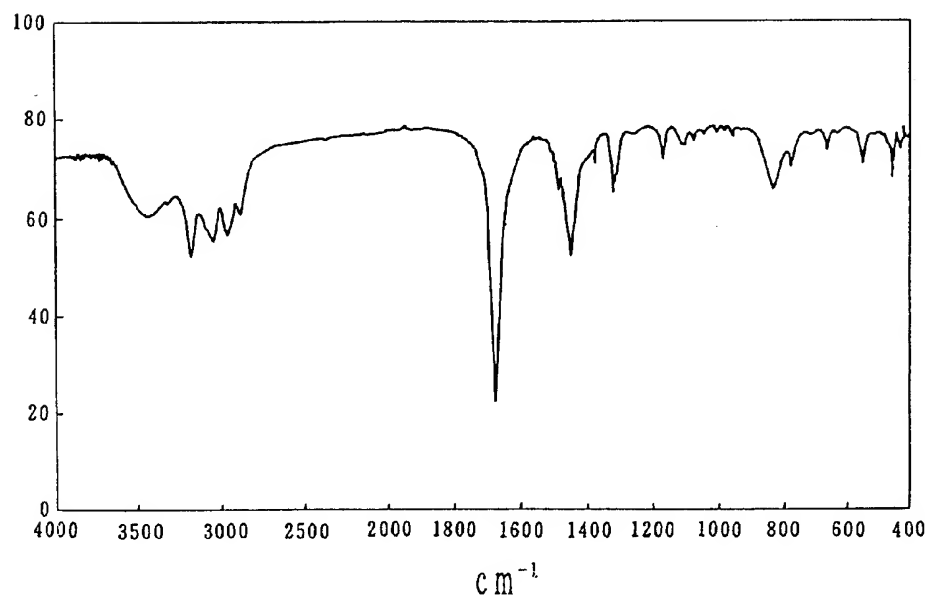
出願人 雪印乳業株式会社

代理人 宮 田 広 豊

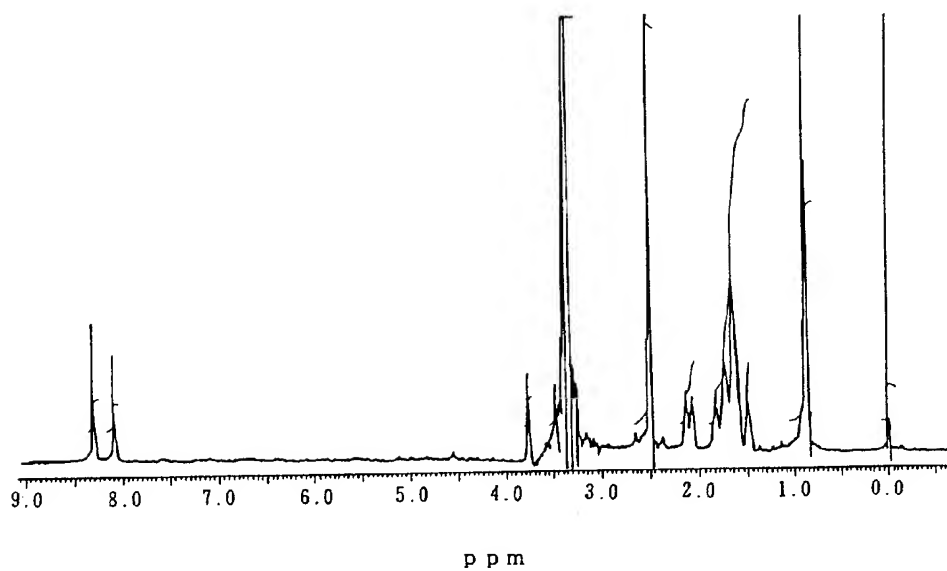
代理人 藤 野 清 也



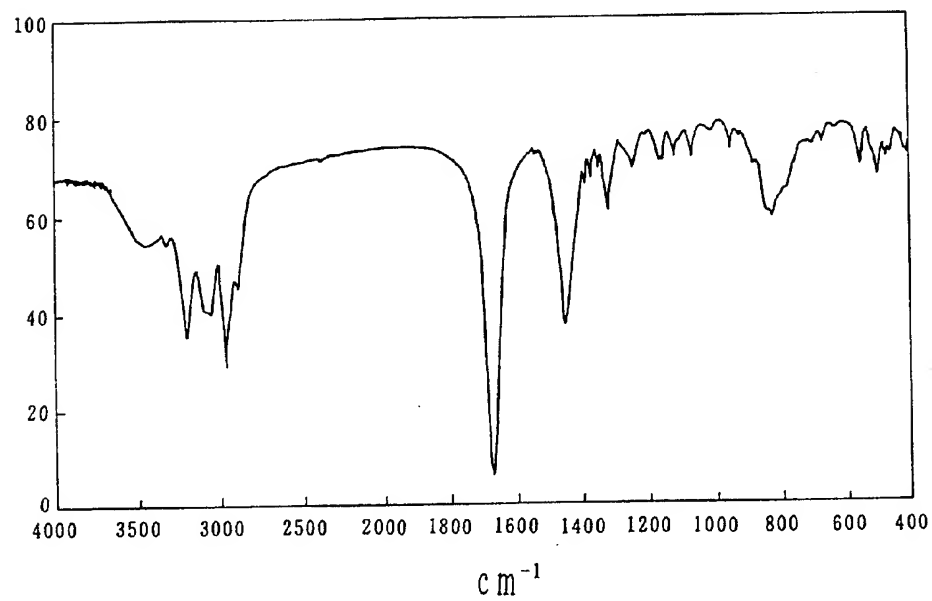
第 1 図



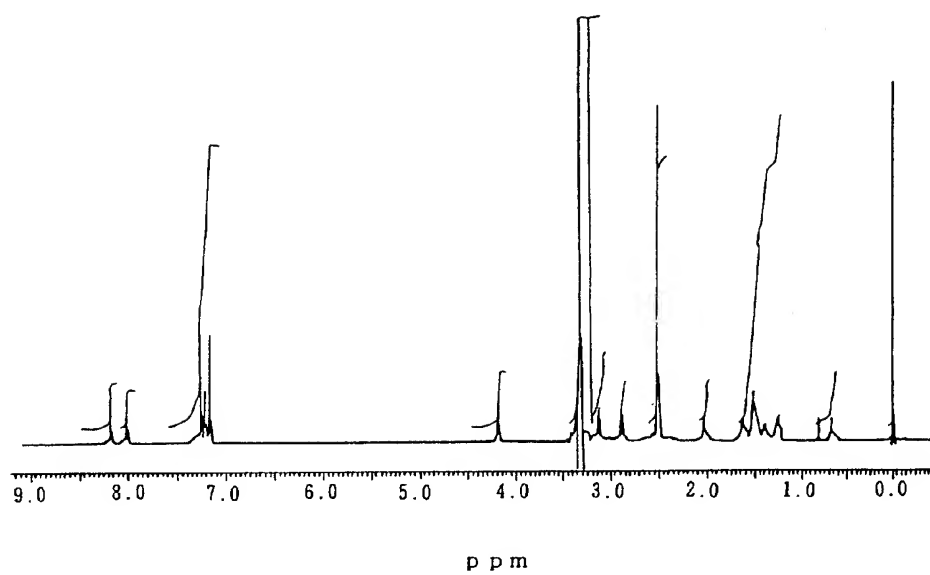
第 2 図



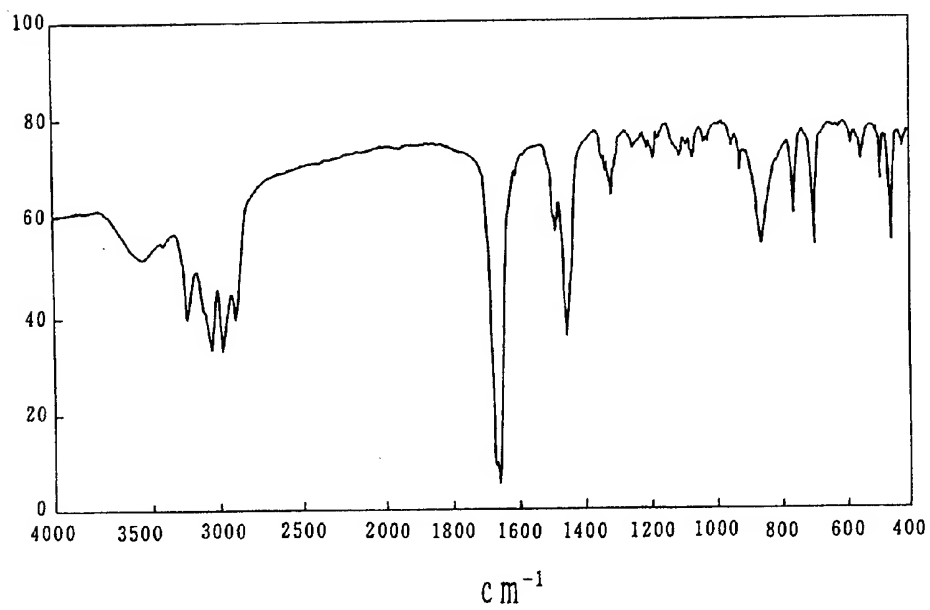
第 3 図



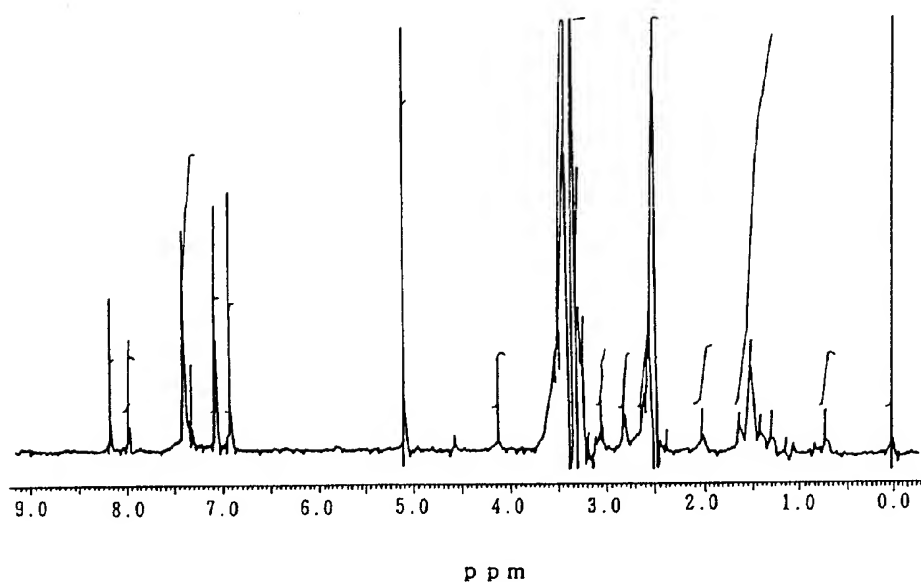
第 4 図



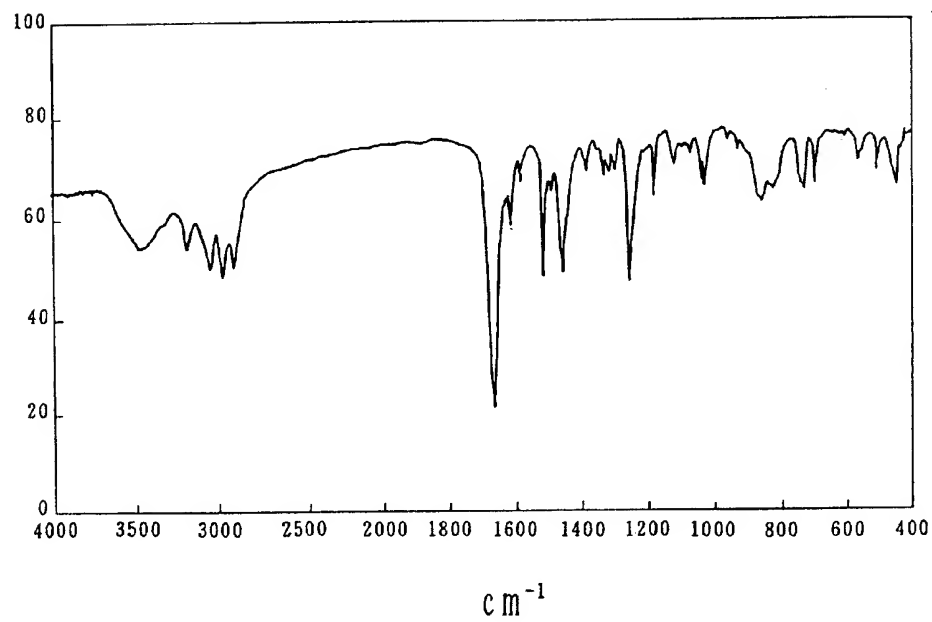
第 5 図



第 6 図



第 7 図



第 8 図

## 手続補正書

平成2年5月

特許庁長官 吉田文毅殿

1. 事件の表示 平成1年特許願第315752号
2. 発明の名称 新規なジケトピペラジン誘導体及びこれを有効成分とする免疫抑制剤
3. 補正をする者  
事件との関係 特許出願人

名称 (669) 雪印乳業株式会社

## 4. 代理人

住所 東京都千代田区麹町5丁目4番  
クロスサイド麹町ビル7階  
郵便番号102 電話 288-2791~2792

氏名 (7027) 弁理士 宮田 広 豊

住所 同上

氏名 (9094) 弁理士 藤野 清 也

5. 補正命令の日付 自 発
6. 補正により増加する発明の数
7. 補正の対象 明 細 書

ペンタン.....〔Cyclo (Met-CL)〕とあるを  
「6-メチルチオエチルピペラジン-2,5-ジオン-3-スピロ-サイクロペンタン〔以下Cyclo (Met-CL)と略す〕」と補正する。

## (7) 第18頁最下行に

「Cyclo(Try-CL) 280g」とあるを  
「Cyclo(Try-CL) 280g」と補正する。  
|  
OBzℓ

## (8) 第19頁第1行に「OBzℓ」とあるを削除する。

## (9) 第21頁第1表の薬物の欄に

「Cyclo(TryOBzℓ-CL)」とあるを  
「Cyclo(Tyr-CL)」と補正する。  
|  
OBzℓ

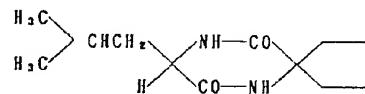
## 8. 補正の内容

明細書を下記のとおり補正する。

- (1) 第10頁第6行に「10%クエン酸、」とあるを「10%クエン酸、」と補正する。
- (2) 第12頁第8行~10行に「〔サイクロペンタン.....の合成〕」とあるを「〔6-メチルピペラジン-2,5-ジオン-3-スピロ-サイクロペンタン(6-Methylpiperazine-2,5-dione-3-spiro-cyclopentane)の合成〕」と補正する。
- (3) 第14頁第7行に「4N-ジオキサン」とあるを「4N-HCℓジオキサン」と補正する。
- (4) 第14頁下から第6行~4行に「サイクロペンタン.....〔Cyclo(Ala-CL) 367mgを得た。〕とあるを「6-メチルピペラジン-2,5-ジオン-3-スピロ-サイクロペンタン〔以下Cyclo(Ala-CL)と略す〕367mgを得た。』と補正する。
- (5) 第15頁、第16頁、及び第17頁を別紙のとおり補正する。
- (6) 第18頁下から13行~11行に「サイクロ

## 実施例2

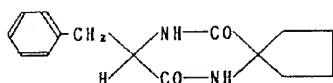
〔6-イソブチルピペラジン-2,5-ジオン-3-スピロ-サイクロペンタン(6-Isobutylpiperadine-2,5-dione-3-spiro-cyclopentane)の合成〕



実施例1の工程(2)において第三ブチルオキシカルボニルアラニンに代えて第三ブチルオキシカルボニルロイシン1.27g(5.1mmol)を用いる以外、実施例1と同様に操作して6-イソブチルピペラジン-2,5-ジオン-3-スピロ-サイクロロイシン〔以下Cyclo(Leu-CL)と略す〕を合成し、この化合物292mgを得た。この化合物のNMR測定図及びIR測定図を第3図及び第4図に示した。又この化合物の融点は182~183℃であった。

## 実施例3

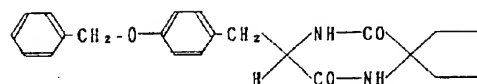
〔6-ベンジルピペラジン-2,5-ジオン-3-スピロ-サイクロペンタン(6-Benzylpiperadine-2,5-dione-3-spiro-cyclopentane)の合成〕



実施例 1 の工程(2)において第三ブチルオキシカルボニルアラニンに代えて第三ブチルオキシカルボニルフェニルアラニン1.3gを使用して合成を行い、504mgの6-ベンジルピペラジン-2,5-ジオン-3-スピロ-サイクロペンタン〔以下Cyclo(phe-CL)と略す〕の精製化合物を得た。この化合物のNMR測定図及びIR測定図を第5図及び第6図に示した。また、この化合物の融点は190~191℃であった。

#### 実施例 4

〔6-ベンジルオキシベンジルピペラジン-2,5-ジオン-3-スピロ-サイクロペンタン(6-Benzylloxy benzyl piperadine-2,5-dione-3-spiro-cyclopentane)の合成〕



実施例 1 の工程(2)において第三ブチルオキシカルボニルアラニンに代えてチロシンの水酸基をベンジル化した第三ブチルオキシカルボニル-0-ベンジルチロシン1.89g (5.1mmol)を使用し、実施例 1 と同様に合成を行い6-ベンジロキシベンジルピペラジン-2,5-ジオン-3-スピロ-サイクロペンタン〔以下Cyclo(Tyr-CL)と略す〕1.0gの精製化合物を得た。この化合物のNMR測定図及びIR測定図を第7図及び第8図に示した。また、この化合物の融点は241~242℃であった。

#### 実施例 5

〔6-メチルチオエチルピペラジン-2,5-ジオン-3-スピロ-サイクロペンタン(6-Methylthioethyl piperadine-2,5-dione-3-spiro-cyclopentane)の合成〕